

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lanbica 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje bicalutamidum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 60,44 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta s vyraženým BCM 50 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pokročilého stadia karcinomu prostaty v kombinaci s léčbou analogem LHRH (luteinising hormone-releasing hormone) nebo chirurgickou kastrací.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži, včetně těch starších: Obvyklá dávka je jedna 50mg tableta perorálně jednou denně.

Léčba bicalutamidem má být zahájena alespoň 3 dny před zahájením léčby analogem LHRH nebo ve stejnou dobu, kdy byla provedena chirurgická kastrace.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Pro pacienty s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater může dojít ke zvýšené kumulaci přípravku (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bicalutamid není indikován k léčbě dětí a dospívajících.

Způsob podání

Tablety se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Bikalutamid je kontraindikován u žen a dětí (viz bod 4.6).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Společné podávání terfenadinu, astemizolu nebo cisapridu s přípravkem Lanbica je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře.

Bikalutamid je výrazně metabolizován v játrech. Údaje naznačují, že u osob se závažnou poruchou jaterních funkcí může být eliminace zpomalená, což může vést ke zvýšené kumulaci bikalutamidu. Proto by bikalutamid měl být pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností.

Vzhledem k možnosti jaterních změn je třeba provádět opakovaná vyšetření jaterních testů. Očekává se, že většina změn se objeví v průběhu prvních 6 měsíců léčby bikalutamidem.

Závažná porucha funkce jater a selhání jater byla při užívání bikalutamidu pozorována zřídka a byly hlášeny fatální případy (viz bod 4.8). Léčba bikalutamidem má být ukončena, pokud jsou změny jaterních funkcí závažné.

U pacientů (mužů) bylo v souvislosti s podáváním LHRH agonistů pozorováno zhoršení glukosové tolerance. To se může projevit jako diabetes nebo jako ztráta glykemické kontroly u pacientů s již existujícím diabetem. U pacientů dostávajících bikalutamid v kombinaci s agonisty LHRH je proto třeba zvážit monitorování glukosy v krvi.

Je prokázáno, že bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP 3A4), proto pokud je podáván společně s léky, které jsou metabolizovány zvláště CYP 3A4, je třeba pacientům věnovat zvláštní pozornost (viz bod 4.3 a 4.5).

U pacientů užívajících bikalutamid v dávce 50 mg byly vzácně hlášeny případy fotosenzitivních reakcí. Pacienty je třeba poučit, aby se během léčby bikalutamidem v dávce 50 mg vyhýbali přímé expozici nadměrnému slunečnímu nebo UV záření, přičemž lze zvážit použití opalovacích krémů. V případě přetrvávající a/nebo závažnější fotosenzitivní reakce má být zahájena příslušná symptomatická léčba.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

U pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5), má lékař před zahájením léčby bikalutamidem zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes.

Antiandrogenní léčba může zapříčinit morfologické změny spermií. Ačkoliv účinek bikalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a žádné takové změny nebyly u pacientů, kteří dostávali bikalutamid, hlášeny, pacienti a/nebo jejich partnerky mají během léčby bikalutamidem a po dobu 130 dní po jejím skončení používat vhodnou antikoncepci.

Potenciace účinků kumarinových antikoagulancií byla hlášena u pacientů léčených současně bikalutamidem. To může vést ke zvýšení protrombinového času (PT) a

mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé případy byly spojeny s rizikem krvácení. Doporučuje se pečlivé sledování PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou k dispozici žádné důkazy o farmakodynamických nebo farmakokinetických interakcích mezi bikalutamidem a LHRH analogy.

In vitro studie prokázaly, že R-enantiomer bikalutamidu je inhibitor CYP 3A4 s menším inhibičním účinkem na aktivitu CYP 2C9, 2C19 a 2D6.

Ačkoli klinické studie používající antipyrin jako marker aktivity cytochromu P450 (CYP) neprokázaly žádný průkaz možných lékových interakcí s bikalutamidem, průměrná expozice midazolamu (AUC) byla po společném podávání s bikalutamidem po dobu 28 dnů zvýšena na 80 %. U léků s úzkým terapeutickým indexem může být i takové zvýšení významné. Proto je společné podávání s terfenadinem, astemizolem a cisapridem kontraindikováno (viz bod 4.3) a společnému podávání bikalutamidu s přípravky, jako jsou cyklosporin a blokátory kalciových kanálů, má být věnována zvláštní pozornost. U těchto léků může být nutné snížení dávky, zvláště pokud dochází k zesílení účinku nebo k nežádoucím účinkům. U cyklosporinu je po zahájení nebo přerušení léčby bikalutamidem doporučeno pečlivé monitorování plazmatických koncentrací a klinického stavu.

Pokud je bikalutamid předepisován s dalšími léky, které inhibují lékovou oxidaci, např. cimetidin a ketokonazol, je třeba tomu věnovat zvláštní pozornost. Teoreticky by toto mohlo vést ke zvýšení plazmatických koncentrací bikalutamidu a zvýraznění nežádoucích účinků.

Studie *in vitro* prokázaly, že bikalutamid může vytěšňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazebného místa. Byly hlášeny případy zvýšení účinku warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií při současném podávání s bikalutamidem. Proto se u pacientů, kterým je podáván bikalutamid souběžně s kumarinovými antikoagulanciemi, doporučuje pečlivé sledování PT/INR (protrombinový čas/mezinárodní normalizovaný poměr) a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba bikalutamidem s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Pediatrická populace

Interakční studie byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bikalutamid je kontraindikován u žen a nesmí být podáván těhotným ženám.

Kojení

Bikalutamid je kontraindikován u žen a nesmí být podáván kojícím ženám.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reverzibilní porucha samčí fertility (viz bod 5.3). U mužů je třeba počítat s obdobím snížené plodnosti nebo neplodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že by bikalutamid ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je však třeba zmínit, že občas může vyvolávat ospalost. Pacientům, kterých se to týká, má být věnována zvláštní pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Frekvence nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Příhoda
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita, angioedém a kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Snížení libida, deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať
	Časté	Somnolence
Srdeční poruchy	Časté	Infarkt myokardu (byly hlášeny fatální případy) ⁴ , srdeční selhání ⁴
	Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění ⁵ (byly hlášeny fatální případy)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, zácpa, nauzea
	Časté	Dyspepsie, flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita, žloutenka, hypertransaminazémie ¹
	Vzácné	Jaterní selhání ² (byly hlášeny fatální případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Alopecie, hirsutismus/obnovení růstu vlasů, suchá kůže, vyrážka
	Vzácné	Fotosenzitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Gynekomastie a pocit pnutí v prsu ³

	Časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie, otok
	Časté	Bolest na hrudi
Vyšetření	Časté	Nárůst tělesné hmotnosti

- ¹ Jaterní změny jsou jen zřídka závažné a často byly přechodné, odezněly nebo se zlepšily v průběhu léčby nebo po přerušení léčby.
- ² Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení post-marketingových údajů. Četnost byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku jaterního selhání u pacientů léčených 150 mg bikalutamidu v otevřené větvi studií EPC.
- ³ Mohou být zmírněny současnou kastrací.
- ⁴ Pozorováno ve farmakoepidemiologické studii LHRH agonistů a antiandrogenů užívaných k léčbě rakoviny prostaty. Riziko se zdálo být zvýšeno při užívání 50 mg bikalutamidu v kombinaci s LHRH agonisty, ale zvýšení rizika nebylo patrné při užití 150 mg bikalutamidu v monoterapii léčby rakoviny prostaty.
- ⁵ Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení post-marketingových údajů. Četnost byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku intersticiální pneumonie v randomizované 150 mg léčebné periodě studií EPC.

Zvýšení PT/INR: po uvedení přípravku na trh byl hlášen výskyt interakcí kumarinových antikoagulancií s bikalutamidem (viz body 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Neexistuje specifické antidotum; léčba má být symptomatická. Dialýza pravděpodobně nebude účinná, protože bikalutamid je významně vázán na plazmatické proteiny a není vylučován v nezměněné formě močí. Jsou indikována obecná podpůrná opatření, včetně častého monitorování vitálních známek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiandrogeny, ATC kód: L02BB03

Mechanismus účinku

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen, prostý jiné endokrinní aktivity. Váže se na androgenní receptory bez aktivace genové exprese a tím inhibuje androgenní stimul. Důsledkem této inhibice je regrese nádoru prostaty. Klinicky může u podsouboru pacientů vést vysazení bikalutamidu k „syndromu z vysazení antiandrogenů“.

Bikalutamid je racemát s antiandrogenním účinkem, který je přítomný téměř výhradně jako (R)-enantiomer.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bikalutamid je po perorálním podání velmi dobře absorbován. Není prokázáno, že by jídlo mělo klinicky významný účinek na jeho biologickou dostupnost.

Distribuce

Bikalutamid se silně váže na proteiny (racemát 96 % (R)-enantiomer >99 %) a rozsáhle se metabolizuje (oxidací a glukuronidací): jeho metabolity se eliminují ledvinami a žlučí v přibližně stejných podílech.

Biotransformace

(S)-enantiomer je relativně rychle odstraňován v porovnání s (R)-enantiomerem, jehož plazmatický poločas eliminace je asi 1 týden.

Při pravidelném podávání bikalutamidu jednou denně se (R)-enantiomer kumuluje asi desetinásobně v plazmě, v důsledku dlouhého eliminačního poločasu.

Při každodenním podávání bikalutamidu v dávce 50 mg se v rovnovážném stavu pozorují plasmatické koncentrace (R)-enantiomeru přibližně 9 mikrogramů/ml. V rovnovážném stavu přispívá hlavní aktivní (R)-enantiomer k celkovému počtu obíhajících enantiomerů 99 %.

Eliminace

V klinické studii střední hodnota koncentrace R-bikalutamidu ve spermatu mužů léčených bikalutamidem v dávce 150 mg byla 4,9 mikrogramů/ml. Množství bikalutamidu potenciálně dodaného během styku partnerce je nízké a rovná se přibližně 0,3 mikrogramů /kg. Tato hodnota je pod hodnotou potřebnou k navození změn u potomstva laboratorních zvířat.

Zvláštní populace

Farmakokinetika (R)-enantiomeru není ovlivněna věkem, poruchou funkce ledvin ani lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater. Existují důkazy, že u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se (R)-enantiomer z plasmy eliminuje pomaleji.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid je u zvířat silný antiandrogen a induktor oxidačních enzymů se smíšenou funkcí. Změny cílových orgánů u zvířat včetně indukce tumoru (Leydigovy buňky, štítná žláza, játra), mají vztah k těmto aktivitám. Atrofie semenotvorných kanálků patří k předpokládaným skupinovým účinkům antiandrogenů a byla pozorována u všech zkoumaných živočišných druhů. K reverzi testikulární atrofie došlo 4 měsíce po ukončení podávání v 6měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 1,5násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg). Žádné zotavení nebylo pozorováno po 24 týdnech po ukončení podávání ve 12měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 2násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg). Po 12 měsících opakovaného podávání u psů (při dávkách rovnajících se přibližně 7násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg) byl po 6měsíční rekonvalescenci výskyt testikulární atrofie u psů s dávkou a u kontrolních psů stejný. Ve studii fertility (při dávkách rovnajících se přibližně 1,5násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg) měli samci potkanů prodloužený čas k úspěšnému páření bezprostředně po 11 týdnech dávkování; reverze byla pozorována po 7 týdnech bez dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Krospovidon
Povidon K 29-32
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Makrogol 4000
Oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 nebo 280 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/517/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 8. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 7. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 2. 2024